

Mối quan hệ giữa Probiotic và trục Ruột - Da trong quá trình lành thương ở da

Tác giả: Manoj Kumar Tembhre, Mehma Kaur Chawla, Francois Berthiaume, và Suneel Kumar

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Tóm tắt

Có một mối quan hệ phức tạp giữa sức khỏe làn da của con người và môi trường vi sinh đường ruột, và cả hai đều bị ảnh hưởng như nhau khi sử dụng probiotics. Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò của probiotics trong quá trình trao đổi chất, điều hòa miễn dịch, lành thương và các tình trạng viêm nhiễm khác nhau. Da và ruột khác nhau về hình thái nhưng có chung một số đặc điểm sinh lý. Ruột và da tương tác chủ yếu thông qua hệ vi sinh vật này và các chất chuyển hóa do chúng tiết ra can thiệp vào một loạt các con đường sinh học điều chỉnh sự trao đổi chất, miễn dịch, viêm, stress oxy hóa và chức năng nội tiết thần kinh. Hiệu cơ chế hoạt động mà ruột ảnh hưởng đến sức khỏe làn da (từ trong ra ngoài) là điều cần thiết để xác định mối quan hệ giữa hai bộ phận. Probiotics có thể được khai thác như một phương pháp điều trị mới hoặc như hỗ trợ cho các phương pháp truyền thống trong việc điều trị nhiều loại bệnh ở người. Tuy nhiên, dữ liệu hiện nay về tiềm năng lâm sàng của probiotics uống và bôi trong điều trị các bệnh liên quan đến da và ruột còn hạn chế. Mặc dù probiotics được coi là an toàn, nhưng cũng cần phải có một đánh giá toàn diện để thiết lập các chỉ số an toàn ở những người bị suy giảm miễn dịch. Bài tổng quan này nêu bật tầm quan trọng của probiotic trong trục ruột-da, có liên quan đặc biệt đến hệ vi sinh vật đường ruột, cân bằng nội môi da và sự lành thương trên da.

Dịch: Bs. Trương Tấn Minh Vũ

Giới thiệu

Dinh dưỡng quyết định tình trạng sức khỏe của một cá nhân, và hệ vi sinh vật đường ruột phần lớn bị ảnh hưởng bởi loại thực phẩm mà cá nhân đó tiêu thụ. Cơ thể con người chứa hàng nghìn tỷ vi sinh vật với nhóm vi sinh vật đa dạng nhất được tìm thấy trong đường tiêu hóa, đặc biệt là ruột non và ruột già. Những vi sinh vật này sống hội sinh và bảo vệ vi môi trường ruột khỏi sự xâm chiếm của các sinh vật gây bệnh, do đó duy trì cân bằng nội môi trong ruột. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò của sinh vật hội sinh ở ruột trong việc điều chỉnh quá trình sinh học quan trọng của vật chủ như chuyển hóa, viêm và điều hòa miễn dịch (Martin et al. 2019; Clarke et al. 2014; Bravo et al. 2011; Belkaid and Hand 2014). Sự mất cân bằng trong hệ vi sinh vật đường ruột do sự xâm nhập của các vi sinh vật gây bệnh dẫn đến các tình trạng bệnh khác nhau và mối liên hệ của hệ vi sinh vật đường ruột với các bệnh như xơ vữa động mạch, hội chứng chuyển hóa, béo phì, bệnh viêm ruột, đái tháo đường, các bệnh truyền nhiễm, v.v... đã được báo cáo trong những nghiên cứu gần đây. Các nghiên cứu rộng đã được thực hiện để tìm hiểu mạng lưới phức tạp của hệ vi sinh vật đường ruột và ảnh hưởng của nó đối với sức khỏe vật chủ. Một số vi sinh vật có lợi đã được xác định trong ruột như *Lactobacillus (L)* và *Bifidobacterium (B)* mang lại lợi ích cho sức khỏe. Việc phát hiện ra các vi sinh vật có lợi cho đường ruột đã dẫn đến sự phát triển của khái niệm probiotics (men vi sinh). Trong những năm gần đây, probiotics đã được chú ý đáng kể do những lợi ích của chúng đối với sức khỏe. Theo hướng dẫn mới nhất của Liên hợp quốc và WHO, probiotics được mô tả là “vi sinh vật sống, khi được sử dụng với lượng thích hợp, mang lại lợi ích sức khỏe cho vật chủ” (Hill et al. 2014). Hiện tại chỉ có một số loài vi khuẩn như *Lactobacilli* và *Bifidobacteria* được nghiên cứu rộng rãi và thông tin về các vi khuẩn có lợi khác còn hạn chế, do đó hạn chế phạm vi của probiotics. Probiotics không nên bị nhầm lẫn với thuật ngữ prebiotics được định nghĩa là chất nền được sử dụng có chọn lọc bởi các vi sinh vật của vật chủ mang lại lợi ích sức khỏe (Gibson et al. 2017). Cả probiotics và prebiotics đều bổ sung cho nhau vì prebiotics có vai trò như thức ăn/ chất nền cho probiotics và các sinh vật hội sinh khác của đường ruột. Prebiotics chủ yếu liên quan đến glucan và fructan giàu chất xơ (ví dụ: fructooligosaccharides) không được tiêu hóa bởi các enzym nội sinh của con người (Gibson và cộng sự 2017). Gần đây, một thuật ngữ mới “synbiotics” đã được đặt ra liên quan đến sự kết hợp của probiotics và prebiotics, và chiến lược ứng dụng kết hợp của probiotics-prebiotics theo cách có mục đích đã được ngẫu nhiên sử dụng (Schrezenmeir và de Vrese 2001). Do đó, trong bối cảnh phát triển của probiotics ngày nay, hiểu biết về prebiotics và synbiotics cũng rất cần thiết. Tuy nhiên, chương này sẽ chỉ tập trung vào probiotics và tác động của chúng đối với các bệnh da có liên quan đến trục ruột-da.

Vai trò sinh lý của hệ vi sinh vật đường ruột

Sự đa dạng của hệ vi sinh vật đường ruột trong cơ thể người

Cơ thể con người được biết đến là môi trường sống của hàng nghìn tỷ vi sinh vật trong các hốc cụ thể ở các bộ phận khác nhau của cơ thể (Savage 1977). Số lượng vi sinh vật có trong cơ thể người gấp ~ 10 lần toàn bộ tế bào của một cá thể (Savage 1977; Berg 1996) và có thể nặng khoảng 2 kg. Các ước tính điều chỉnh đã được chứng minh chi tiết trong một nghiên cứu gần đây (Sender et al. 2016). Phần lớn hệ vi sinh vật cư trú trong đường tiêu hóa, đặc biệt là ruột non và ruột già. Ruột già đứng đầu danh sách, với khoảng 10^{14} vi sinh vật, tiếp theo là da với khoảng 10^{12} vi sinh vật (Berg 1996; Sender et al. 2016). Hệ vi sinh vật đường ruột được bảo tồn cao giữa các cá thể, có thành phần bộ gen gấp 150 lần bộ gen người, chủ yếu là vi khuẩn (99,1%), 0,1% virus / sinh vật nhân thực, và phần còn lại có nguồn gốc từ động vật cổ (Qin et al. 2010). Hệ vi sinh vật này bắt đầu cư trú trong ruột kể từ khi được sinh ra, và là kết quả của quá trình tiến hóa cùng với các tế bào vật chủ, một mối quan hệ cộng sinh được thiết lập giữa vật chủ và hệ vi sinh vật đường ruột. Hệ vi sinh vật đường ruột đôi khi được coi là một cơ quan riêng biệt (Baquero và Nombela 2012) do vai trò chức năng của nó trong sinh lý con người.

Một nghiên cứu cấu trúc gen cho thấy có khoảng 1000 loài vi khuẩn khác nhau hiện diện trong đường ruột và phần lớn trong số chúng là đặc trưng cho vật chủ. Vì chỉ có khoảng 150 loài (trong số 1000) chung giữa các cá thể, nên hệ vi sinh vật đường ruột có thể có vai trò như bản nhận diện của vật chủ. Khi được 3 tuổi, hệ vi sinh vật đường ruột trở nên phát triển đầy đủ (Qin và cộng sự 2010; Baquero và Nombela 2012; Raveh-Sadka và cộng sự 2015; Yatsunenko và cộng sự 2012). Các nghiên cứu đã chỉ ra sự đa dạng trong hệ vi sinh vật đường ruột tùy thuộc vào độ tuổi, thức ăn, thói quen và các yếu tố môi trường (Yatsunenko et al. 2012; Dominguez-Bello et al. 2010; Senghor et al. 2018; Zhong et al. 2019). Một nghiên cứu cấu trúc gen và hệ chuyển hóa được thực hiện ở dân số Ấn Độ cho thấy rằng nhóm người ở vùng Bắc Trung (có chế độ ăn chủ yếu thực vật) có nhiều các loài *Prevotella* với con đường sinh tổng hợp chủ yếu là axit amin chuỗi nhánh và lipopolysaccharide. Tuy nhiên, nhóm người phía Nam (có chế độ ăn tạp) cho thấy sự phong phú của các loài *Ruminococcus* (R), *Bacteroides* và *Faecalibacterium* (F) có con đường sinh tổng hợp axit béo chuỗi ngắn (short-chain fatty acid, SCFA) và các chất vận chuyển axit amin chuỗi nhánh (Dhakan et al. 2019). Kết quả nghiên cứu phù hợp với quan điểm cho rằng hệ vi sinh vật đường ruột bị ảnh hưởng rất nhiều bởi thành phần của chế độ ăn. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tác động đáng kể của hệ vi sinh vật đường ruột trong việc điều chỉnh các quá trình sinh lý quan trọng như trao đổi chất, chức năng nội tiết thần kinh, điều hòa miễn dịch và viêm (Martinet et al. 2019; Clarke et al. 2014; Bravo et al. 2011; Belkaid and Hand 2014). Trong hệ sinh thái đường ruột, sự liên kết giữa vật chủ và vi sinh vật có tính cộng sinh cao. Một số thành phần thực phẩm, chủ yếu là chất xơ, chỉ có thể được tiêu hóa bởi vi khuẩn đường ruột (ví dụ:

xyloglucans bởi *Bacteroides*, oligosaccharides và fructooligosaccharides bởi *Bifidobacterium* và *Lactobacillus*) vì cơ thể vật chủ thiếu các enzym cụ thể. Các SCFA có ít hơn sáu nguyên tử cacbon (ví dụ: axetat, propionat, butyrat và valerat) được biết là được tổng hợp bởi vi khuẩn đường ruột và người ta ước tính rằng SCFA đóng góp 10% năng lượng cung cấp cho cơ thể.

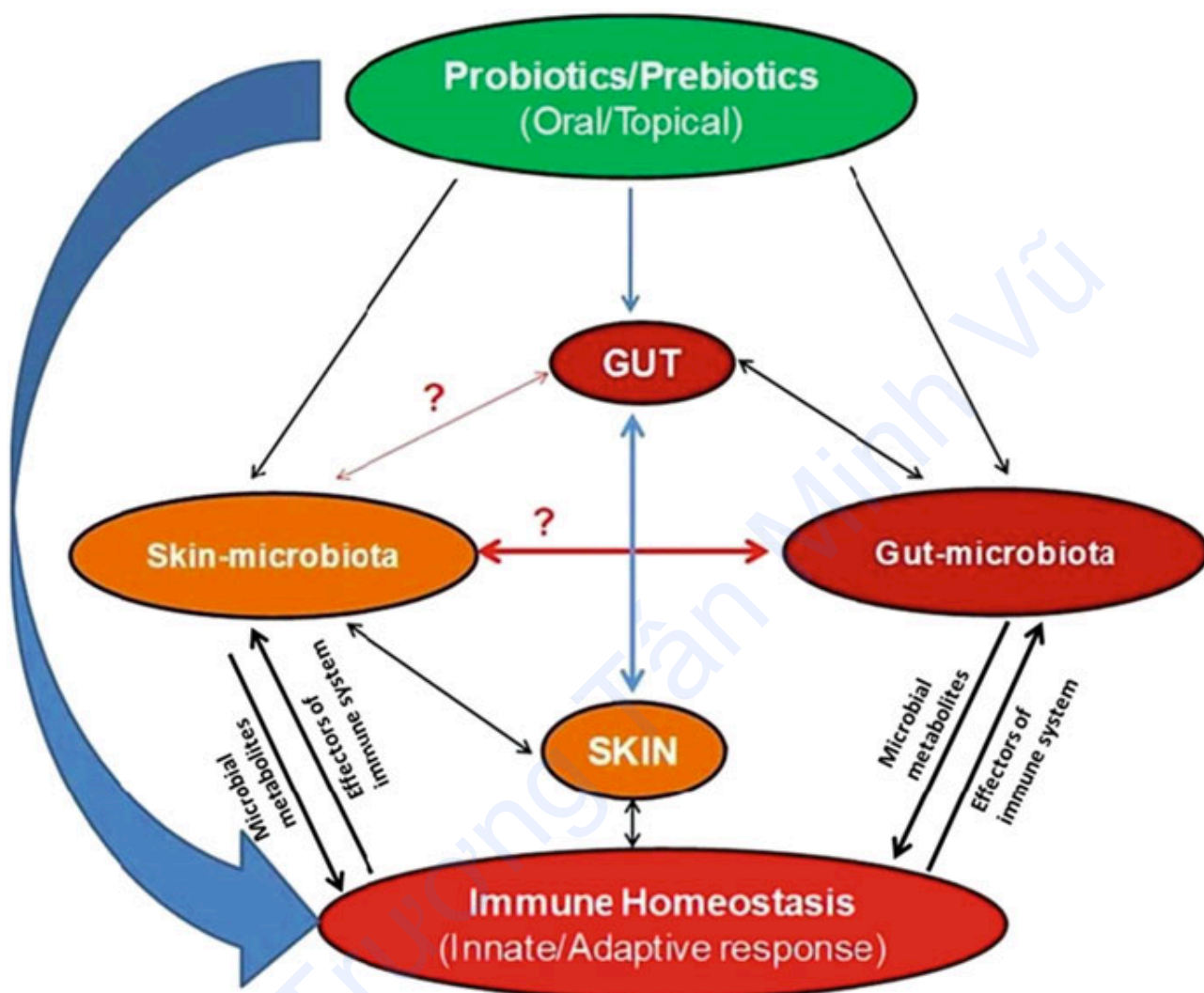
Bên cạnh vai trò như một nguồn dự trữ năng lượng, SCFAs cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh miễn dịch, viêm và chức năng thần kinh bằng cách điều chỉnh các con đường tín hiệu của trục ruột-não-miễn dịch. Có nhiều loài vi khuẩn sản xuất chất dẫn truyền thần kinh như axit gamma-aminobutyric (*Lactobacillus* và *Bifidobacterium*), noradrenaline (*Bacillus subtilis*, *Bacillus mycoides*, *Proteus vulgaris*), dopamine (*Bacillus spp.*, *E. coli (K-12)*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, v.v.), acetylcholine (*Lactobacillus plantarum*), histamine (*Lactobacillus spp.*, *Lactococcus*, *Streptococcus thermophiles*) và serotonin (*E. coli*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus*, *Streptococcus thermophilus*, *Klebsiella*) trong ruột (Strandwitz 2018) cùng hoạt động theo vòng ruột- não. Vai trò của chất dẫn truyền thần kinh được xác định rõ ràng trong sức khỏe tâm thần bình thường. Vitamin là những vi chất dinh dưỡng thiết yếu có vai trò sinh lý đa dạng, và hệ vi sinh vật đường ruột đóng góp đáng kể vào cơ thể vật chủ bằng cách tích cực sản xuất các vitamin tan trong nước (vitamin B1, B2, B3, B5, B6, B7, folate, B12 và vitamin K) (Said và Nexo 2018).

Trong những năm gần đây, bằng chứng tích lũy cho thấy tác động của hệ vi sinh vật đường ruột lên đáp ứng miễn dịch của vật chủ bắt đầu từ rất sớm trong cuộc sống. Các vi sinh vật đường tiêu hóa và các chất chuyển hóa bài tiết của chúng tác động trực tiếp và gián tiếp lên hệ thống miễn dịch, do đó điều chỉnh cả các thành phần thích ứng và bẩm sinh, đặc biệt là miễn dịch niêm mạc. Hệ vi sinh vật đường ruột mang lại bài học đầu tiên về khả năng chịu đựng cho các tế bào lót trong ruột trong giai đoạn đầu của cuộc đời và đóng một vai trò quyết định trong việc duy trì cân bằng nội môi miễn dịch đường ruột bằng cách phân biệt giữa vi sinh vật “của mình” và “không phải của mình” (Janeway 1992). Tuy nhiên, cơ chế phát triển “khả năng chịu đựng” vẫn chưa được biết đến. Các thụ thể giống hình thân và các thụ thể miền nucleotide oligome hóa có trên biểu mô ruột đóng một vai trò quan trọng trong việc nhận biết vi sinh vật và các thành phần liên quan của chúng (lectin, defensins, cathelicidin, axit muramic, lipopolysaccharides, peptidoglycans, flagellin, vật liệu di truyền vi khuẩn, v.v.). Việc kích thích các thụ thể nhận dạng này sẽ kích hoạt phản ứng miễn dịch bẩm sinh liên quan đến bạch cầu hạt (bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan và tế bào mast), tế bào killer tự nhiên và tế bào trình diện kháng nguyên (tế bào đuôi gai và đại thực bào). Sau khi được kích hoạt, các thụ thể này bắt đầu một chuỗi các phân tử tín hiệu xuôi dòng bao gồm cả con đường yếu tố hạt nhân-kappa B, do đó kích hoạt giải phóng các cytokine tiền viêm và chống viêm theo sự kích hoạt tế bào T (Liu et al. 2017). Do đó, các

thụ thể nhận dạng hoạt động như một cầu nối giữa các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng trong ruột. Sự kích hoạt miễn dịch niêm mạc ruột được đánh giá bằng tần số của immunoglobulin A (IgA) sản xuất bởi tế bào B và hiệu giá IgA. Chỉ số IgA được coi là thành phần tác động đặc trưng của miễn dịch niêm mạc vì hiệu giá IgA cao hơn (40–60%) được báo cáo ở ruột non nhưng hiệu giá thấp (<30%) được tìm thấy ở ruột già (Bunker và cộng sự 2015). Các mảng Peyer được tìm thấy trong ruột non, và chúng được coi là vị trí cảm ứng của miễn dịch niêm mạc trong ruột, thể hiện rõ qua chỉ số IgA cao hơn ở ruột non (40-60%) nhưng thấp hơn ở ruột già (<30 %). Trong số quần thể của hệ vi sinh vật đường ruột, vi khuẩn dạng sợi phân đoạn thuộc họ *Clostridiaceae* đóng một vai trò quan trọng trong việc kích thích đáp ứng của tế bào T-helper CD4 (Th1, Th17, và tế bào T điều hòa) (Gaboriau-Routhiau et al. 2009). Ở chuột, việc sử dụng vi khuẩn *Lactobacillus (L) casei* sống giúp mở rộng sự gia tăng của các tế bào IgA+ và IL6 + trong các mảng Peyer tạo ra các kháng thể có thể phát hiện chống lại vi khuẩn, trong khi *L. paracasei* đã chứng minh tăng kích thích các tế bào đuôi gai bởi các tế bào T CD4 +, tăng sinh các tế bào lympho, và tiết các cytokine tiền viêm trong các mảng Peyer (Galdeano và Perdigon 2006; Tsai và cộng sự 2010). *B. adolescentis* liên kết mật thiết với biểu mô ruột và có khả năng tạo ra phản ứng tế bào Th17 (Tan và cộng sự 2016).

Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng các sinh vật hội sinh ở mô bạch huyết-tại chỗ (lymphoid tissue-resident commensals, LRC) (ví dụ: họ *Alcaligenaceae* và *Achromobacter xylosoxidans*) xâm chiếm trên các mảng Peyer, các hạch bạch huyết mạc treo ruột và các nang bạch huyết của động vật linh trưởng và chuột (Fung và cộng sự 2016). Các LRC này tạo ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu phụ thuộc vào thụ thể giống như thụ thể trong ruột được trung gian bởi Th17 và ILC3 (tế bào lympho bẩm sinh loại 3) dẫn đến sản xuất các cytokine của chúng như interleukin (IL) -17 và IL-22. IL-22 đóng một vai trò kép, vì nó rất quan trọng trong việc hỗ trợ sự xâm chiếm của các LRC, đồng thời, nó đóng một vai trò trong việc hạn chế số LRC để ngăn chặn tình trạng viêm toàn thân do LRC (Fung và cộng sự 2016; Sonnenberg và năm 2012). Các tài liệu nói trên đã xác định tầm quan trọng cơ bản của hệ vi sinh vật đường ruột và tác động của nó đối với một loạt các quá trình sinh học. Sự rối loạn hệ vi sinh vật đường ruột dẫn đến sự thay đổi tính thấm của ruột (ruột bị rò rỉ), viêm và rối loạn điều hòa miễn dịch gây ra sự phát triển của các bệnh truyền nhiễm, viêm, chuyển hóa và tự miễn dịch. Sự phát triển của các khối u dạ dày, gan, tuyến tụy và đại trực tràng và điều chỉnh phản ứng hóa trị liệu cũng có liên quan đến chứng rối loạn sinh học đường ruột (Arthur et al. 2012). Việc chỉnh sửa hệ vi sinh vật đường ruột sẽ có tiềm năng điều trị trong tương lai, nhưng cách tiếp cận này sẽ đòi hỏi sự hiểu biết kỹ lưỡng về thành phần của từng hệ vi sinh vật đường ruột và xác định các tính năng đặc trưng của một hệ vi sinh vật đường ruột khỏe mạnh. Tuy nhiên, khái niệm sử dụng probiotics nhằm mục đích làm giàu và phục hồi quần thể vi sinh vật hội sinh trong đường ruột là một con đường đầy hứa hẹn để duy trì hệ sinh thái đường ruột khỏe mạnh.

Nhiều bằng chứng chỉ ra vai trò có lợi của probiotics trong quá trình trao đổi chất, điều hòa miễn dịch và trong việc ngăn ngừa viêm nhiễm toàn thân, được thảo luận chi tiết trong các phần sau. Tác động của probiotics lên trực da - ruột được tóm tắt trong Hình 8.1.



Hình 8.1 Sơ đồ một mạng lưới phức tạp hệ vi sinh của vật chủ (ruột và da), sự tương tác của nó với hệ thống ruột-da-miễn dịch và ý nghĩa của probiotics. Probiotics đóng một vai trò quan trọng trong các tình trạng rối loạn sinh học ở ruột-da của vật chủ bằng cách khôi phục hệ sinh thái ruột-da khỏe mạnh. Probiotics có thể ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến hệ vi sinh vật ruột-da và điều chỉnh trực ruột-da-miễn dịch. Sự hiểu biết về tương tác giữa da-vi sinh vật so với da và hệ vi sinh vật đường ruột so với đường ruột đang ngày càng phát triển, và bằng chứng quan trọng của chúng cho thấy tác động của sự tương tác đối với các quá trình sinh lý của cơ thể bao gồm cả điều hòa miễn dịch. Tuy nhiên, sự đa dạng của vi sinh vật và sự tương tác của hệ vi sinh vật đường ruột và da vẫn chưa được hiểu rõ. Ảnh hưởng của hệ vi sinh vật trên da đối với hệ sinh thái đường ruột vẫn chưa được khám phá. Các chất chuyển hóa khác nhau của vi sinh vật được tiết ra bởi hệ vi sinh vật ruột-da, và nó ảnh hưởng trực tiếp / gián tiếp đến miễn dịch và cân bằng nội môi mô cụ thể. Các phân tử hiệu ứng được tiết ra bởi các tế bào miễn dịch (ví dụ, cytokine, chemokine, các yếu tố tăng trưởng và các hợp chất hoạt tính sinh học khác) cũng ảnh hưởng đến hệ sinh thái vi sinh vật ruột-da. Giữa hệ thống miễn dịch và vi sinh vật chủ tồn tại một sự điều chỉnh, và sự mất cân bằng có thể dẫn đến các tình trạng bệnh lý.

Ý nghĩa của Probiotics đối với các bệnh về da

Hệ vi sinh vật đường ruột trong bối cảnh sức khỏe da và các bệnh về da là một lĩnh vực mới nổi trong da liễu, nhưng kiến thức về trục ruột-da và sự liên quan của nó với cơ chế sinh bệnh còn thiếu. Tuy nhiên, có bằng chứng đáng kể cho thấy tác dụng có lợi của việc bổ sung probiotics và prebiotic ở người, từ cải thiện kiểu hình trong cấu trúc da, thành phần và sự phát triển của tóc đến những thay đổi ở cấp độ phân tử (Bảng 8.1). Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên đã chứng minh tác dụng chống lão hóa khi sử dụng *L. plantarum* HY7714 (10^{10} CFU/ngày trong 12 tuần), được thể hiện bằng sự cải thiện đáng kể về độ ẩm, độ bóng, độ đàn hồi của da và giảm độ sâu của nếp nhăn (Lee và cộng sự 2015). Một thử nghiệm khác với *L. casei* (1×10^{11} vi khuẩn/ngày trong 8 tuần) cho thấy sự giảm đáng kể mất nước qua biểu bì (TEWL) và bong tróc da (Saito et al. 2017). Dùng đường uống *L. lactis* đã gia nhiệt (60 mg/ngày trong 8 tuần) đã điều chỉnh đáng kể các đặc tính khác nhau của da như giảm hàm lượng melanin ở má và độ đàn hồi, cũng như tăng hàm lượng bã nhờn với tác dụng nổi bật ở các nhóm tuổi trẻ hơn (Kimoto-Nira và cộng sự 2012). Một thử nghiệm mù đôi gồm sự kết hợp của probiotic và prebiotic (chủng *B. breve* Yakult + galactooligosaccharides) được bổ sung vào sữa lên men (100 mL/ngày trong 4 tuần) đã dẫn đến việc duy trì mức độ ẩm tối ưu cho da, giảm endopeptidase giống cathepsin L hoạt động và hàm lượng phenol trong huyết thanh và nước tiểu, tạo ra tác dụng kép có lợi cho đường ruột và da (Kano et al. 2013).

Bên cạnh các công thức probiotic đường uống hoạt động dọc theo trục ruột-da, có những công thức probiotic bôi tại chỗ mới nổi có thể dùng trực tiếp lên da với kết quả đầy hứa hẹn đối với các bệnh lý da như viêm da cơ địa dị ứng, mụn trứng cá, viêm da tiết bã và loét không lành (Rosenfeldt et al. 2003; Myles và cộng sự 2018; AOBiome n.d; Guéniche và cộng sự 2008; Peral và cộng sự 2010). Cần lưu ý rằng sức khỏe làn da không chỉ bị ảnh hưởng bởi hệ vi sinh vật đường ruột mà còn do hệ vi sinh vật trên da. Một phân tích của hệ vi sinh vật trên da cho thấy sự hiện diện của 19 loài vi khuẩn, nhưng phần lớn quần thể vi khuẩn chỉ giới hạn ở 4 phyla, cụ thể hơn là 51,8% *Actinobacteria*, 24,4% *Firmicutes*, 16,5% *Proteobacteria* và 6,3% *Bacteroidetes* (Grice et năm 2009). Các quần thể vi khuẩn này thường xuyên cư trú ở các vị trí da cụ thể giữa các cá thể. Các nghiên cứu gần đây đã tiết lộ tầm quan trọng của cảm ứng đại diện— một hiện tượng giao tiếp độc đáo của vi sinh vật giữa các loài vi khuẩn (Williams et al. 2019; Brandwein et al. 2016). Trong bệnh viêm da cơ địa dị ứng (AD), người ta báo cáo rằng *Staphylococcus (S) aureus* xâm nhập hàng rào da bằng cách giải phóng các enzym phân giải protein và modulin α hòa tan trong phenol dẫn đến viêm, nhưng các peptit tự tạo do vi khuẩn da bình thường tiết ra (tụ cầu âm tính với coagulase) lại ức chế *S. aureus* hoạt động thông qua hệ thống điều hòa gen phụ (agr) được điều chỉnh theo cảm ứng số đại diện. Cơ chế giao tiếp điều tiết như vậy cũng có thể tồn tại giữa da và các vi sinh vật trong ruột, mặc

dù nó vẫn chưa được khám phá (Brandwein và cộng sự 2016). Do đó, việc phân định thành phần của cả vi sinh vật trong ruột và da là điều cần thiết để hiểu cơ chế điều hòa cơ bản qua trung gian cảm ứng (nếu có) của hệ vi sinh vật giữa hai phần, với tiềm năng dẫn đến các phương pháp điều trị mới. Tuy nhiên, chương hiện tại chỉ giới hạn trong các probiotic đường uống và vai trò của chúng đối với các bệnh ngoài da.

Ở người, hệ sinh thái vi sinh vật đường ruột liên tục bị thách thức bởi các yếu tố môi trường bên ngoài từ thức ăn hàng ngày (thường nhiều thuốc trừ sâu, thiếu chất xơ, thiếu dinh dưỡng), nước (thường bị ô nhiễm vi khuẩn và hóa chất gây bệnh), và thuốc kháng sinh. Điều này cũng đúng đối với hệ vi sinh vật trên da tiếp xúc với bức xạ tia cực tím có hại và việc sử dụng rộng rãi các sản phẩm mỹ phẩm chăm sóc da (bao gồm hóa chất có khả năng gây hại trong xà phòng, sữa tắm, chất khử mùi, chất tẩy rửa, v.v.) dẫn đến mất cân bằng trong hệ vi sinh vật da (Prescott et năm 2017; Berne và cộng sự 2008; Warsaw và cộng sự 2009). Những tác hại về môi trường nói trên và việc sử dụng quá mức các sản phẩm dành cho da khiến cả hệ vi sinh vật ở ruột và da dễ bị vi khuẩn gây bệnh tấn công, do đó gây ra các rối loạn liên quan đến ruột-da.

Bảng 8.1 Tóm tắt các nghiên cứu trên người và động vật: can thiệp bằng probiotic và các bệnh ngoài da

Tác giả / năm	Bệnh	Probiotics / prebiotics	Uống / bôi)	Đối tượng (người / động vật)	Nhận xét	Tài liệu
Isolauri et al. 2000	AD	L. rhamnosus GG	Uống	N = 27 (Người)	Cải thiện rõ rệt về mức độ nặng của AD và giảm mức độ của các dấu hiệu viêm	Isolauri et al. 2000
Pessi et al. 2002	AD	L. rhamnosus GG	Uống	N = 09 (Người)	Tăng cường sản xuất cytokine chống viêm (IL-10)	Pessi et al. 2002
Rautava et al. 2002	AD	L. rhamnosus GG	Uống	N = 62 (Người)	Probiotics làm tăng tiềm năng bảo vệ miễn dịch của sữa mẹ ở bà mẹ bằng cách tăng TGF- β 2	Rautava et al. 2002
Navarro-Lopez et al. 2018	AD	Lactobacillus + B. bifidum strain	Uống	N = 50 (Người)	Giảm chỉ số SCORAD	Navarro-Lopez et al. 2018
Chapat et al. 2004	CD	L. casei (DN-114001)	Uống	CD do dị nguyên (chuột)	Ức chế tế bào T hiệu ứng CD8+ sản xuất IFN- γ đặc hiệu với kháng nguyên	Chapat et al. 2004
Hacini-Rachinel et al. 2009	CD	L. casei (DN-114001)	Uống	CD do dị nguyên (chuột)	Giảm viêm da bằng cách tăng số lượng FoxP3+ Tregs trong da	Hacini-Rachinel et al. 2009
Shah et al. 2012	CD	L. acidophilus strain L-92	Uống	CD do dị nguyên (chuột)	Tăng số lượng FoxP3+ Tregs trong lá lách và các hạch bạch huyết thoát ra da	Shah et al. 2012

Vijaya shankar et al. 2012	Vẩy nến	L. sporogenes	Uống	N = 1 (Người)	Bệnh vẩy nến thể mũ thuyên giảm hoàn toàn trong 6 tháng	Vijaya shankar et al. 2012
Groeger et al. 2013	Vẩy nến	B. infantis 35624	Uống	N = 26 (Người)	Giảm viêm toàn thân và giảm CRP và TNF- α huyết tương	Groeger et al. 2013
Chen et al. 2017	Vẩy nến	L. pentosus GMNL-77	Uống	Vẩy nến do Imiquimod gây ra (chuột)	Giảm mức độ của các cytokine gây viêm	Chen et al. 2017
Kim et al. 2010	Mụn	Sữa lên men giàu lactoferrin	Uống	N = 18 (Người)	Cải thiện của tổn thương mụn trứng cá viêm cùng với sự giảm của triacylglycerol trong hàm lượng lipid bề mặt da	Kim et al. 2010
Jung et al. 2013	Mụn	L. acidophilus + L. delbrueckii bulgaricus + B. bifidum	Uống	N = 45 (Người)	Cải thiện rõ rệt số lượng tổn thương da	Jung et al. 2013
Fabbrocini et al. 2016	Mụn	L. rhamnosus SP1	Uống	N = 20 (Người)	Cải thiện tổn thương mụn trứng cá bằng cách bình thường hóa biểu hiện của các gen liên quan đến tín hiệu insulin	Fabbrocini et al. 2016
Sugimoto et al. 2012	Lão hoá da	Yakult dòng B. breve	Uống	Chiếu xạ UV (chuột)	Ngăn ngừa những thay đổi trên da do tia UV gây ra bằng cách ngăn chặn hoạt động của elastase và mức IL-1 β	Sugimoto et al. 2012
Satoh et al. 2015	Lão hoá da	B. breve B-3 (MCC-1274)	Uống	Chiếu xạ UV (chuột)	Ngăn ngừa TEWL, làm dày biểu bì, tổn thương các điểm nối chặt và màng đáy	Satoh et al. 2015
Hong et al. 2015	Lão hoá da	Galactooligo saccharide (prebiotics) B. longum	Uống	Chiếu xạ UV (chuột)	Tăng biểu hiện CD44, TIMP-1, Col1 và khả năng giữ nước của da, làm giảm TEWL và ban đỏ	Hong et al. 2015

Viêm da cơ địa dị ứng (Atopic Dermatitis, AD)

AD (eczema) là một loại phản ứng dị ứng quá mẫn qua trung gian IgE, đặc trưng bởi sự thay đổi chức năng hàng rào da, tăng TEWL và thay đổi độ pH. Các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bị bãi bỏ do thay đổi chức năng của tế bào T-helper 1 (Th1) và Th2 cũng đã được báo cáo trong AD cùng với mối liên hệ di truyền với đột biến filaggrin. Ngoài ra, chứng loạn khuẩn cũng được quan sát thấy ở vùng da bị tổn

thương AD và không tổn thương dưới dạng giảm đa dạng vi sinh vật và tăng số lượng *S. aureus* (Bjerre et al. 2017). Can thiệp đường uống với *L. rhamnosus GG* (LRGG) trong 1 tháng đã làm cải thiện đáng kể chỉ số mức độ nghiêm trọng AD (SCORAD) đối với bệnh viêm da cơ địa dị ứng với mức độ giảm của các chỉ dấu viêm như yếu tố hoại tử khối u (TNF- α) và α 1-antitrypsin trong phân (Isolauri và cộng sự 2000). Đặc tính chống viêm của LRGG cũng được báo cáo với sự gia tăng đáng kể nồng độ IL-10 và yếu tố tăng trưởng biến đổi- β 2 (TGF- β 2) ở bệnh nhân AD dùng LRGG (Pessi và cộng sự 2000; Rautava và cộng sự 2002). Hiệu quả phòng ngừa của *Lactobacillus* (tỷ lệ = 0,7) và *L. + B. bifidum* (tỷ lệ = 0,62) chống lại sự phát triển của AD được thể hiện rõ ràng bằng việc giảm SCORAD và tỷ lệ chênh lệch (Panduru và cộng sự 2015; Navarro-López et al. 2018). Các nghiên cứu trên chỉ ra rằng tác dụng của probiotic là đặc trưng cho từng loài, mang lại cả lợi ích phòng ngừa và điều trị bằng cách điều biến miễn dịch và phục hồi khả năng hydrat hóa của da.

Viêm da tiếp xúc (Contact Dermatitis, CD)

CD là phản ứng miễn dịch do dị nguyên qua trung gian tế bào T CD +, phát sinh khi da gặp phải chất gây kích ứng/ dị ứng dẫn đến phát ban ngứa, mụn nước, v.v. kèm theo các dấu hiệu viêm. Trong mô hình chuột bị CD do dị nguyên gây ra, thực phẩm bổ sung probiotic giàu *L. casei* (DN-114001) làm trung gian cho hoạt động chống viêm hoặc bằng cách làm giảm sự mở rộng của các tế bào T hiệu ứng IFN- γ sản xuất CD8 + đặc hiệu với kháng nguyên hoặc bằng cách tăng số lượng FoxP3 + Tregs ở da / Sự bài tiết IL-10 của Tregs trong các hạch bạch huyết ở da (Chapat et al. 2004; Hacini-Rachinel et al. 2009). Cơ chế tương tự cũng được quan sát thấy trên mô hình chuột được điều trị bằng *E. coli* Nissle 1917, với độ dày biểu bì giảm và sự xâm nhập của tế bào miễn dịch cùng với tần suất Tregs trên da tăng lên (Weise et al. 2011). Sử dụng đường uống chủng *L. acidophilus* chuỗi L-92 được xử lý nhiệt cũng làm tăng số lượng FoxP3 + Tregs trong lá lách và các hạch bạch huyết ở da với sự gia tăng đồng thời sự biểu hiện của Foxp3, TGF- β và IL-10 ở da (Shah và cộng sự 2012).

Bên cạnh đó, việc bổ sung probiotic và prebiotic cũng cho thấy tác dụng giảm quá mẫn tiếp xúc trên mô hình chuột bị viêm da tiếp xúc do dị nguyên. Việc bổ sung prebiotic (fructooligosaccharide) làm tăng đáng kể các loài *Bifidobacteria* (*Lactobacilli* không thay đổi), tức là *B. pseudolongum* (*Lactobacilli* không thay đổi), và nó có tương quan nghịch với tình trạng viêm da (Watanabe et al. 2008).

Vẩy nến (Psoriasis)

Bệnh vẩy nến là một bệnh viêm đa yếu tố gây ra bởi các yếu tố kích hoạt miễn dịch và môi trường ở những người nhạy cảm có tính di truyền. Về mặt lâm sàng, nó được đặc trưng bởi ban đỏ, tăng sinh tế bào sừng và acanthosis xuất hiện dưới dạng các mảng màu đỏ có vẩy bạc trên da. Có những nghiên cứu liên kết bệnh vẩy nến với các bệnh viêm đường tiêu hóa {ví dụ: bệnh viêm ruột (IBD), bệnh Crohn và viêm loét đại tràng}, và các con đường miễn dịch và di truyền chung đã được báo cáo trong các bệnh này (Hampe và cộng sự 1999; Fu và cộng sự 2018; O'Neill và cộng sự 2016). DNA của vi khuẩn đường ruột được phát hiện trong tuần hoàn của bệnh nhân vẩy nến (O'Neill et al. 2016). Một cấu hình hệ vi sinh vật đường ruột tương tự đã được báo cáo trong bệnh vẩy nến, viêm khớp vẩy nến (PsA) và IBD với sự phong phú và đa dạng thấp hơn của các sinh vật hội sinh thông thường đường ruột (Scher et al. 2015). Sự phong phú tương đối của *Bacteroidetes* và *Coprobacillus* giảm trong bệnh vẩy nến và *Akkermansia* và *Ruminococcus* trong PsA là những đặc điểm đặc trưng của hệ vi sinh vật đường ruột (Scher et al. 2015). Tất cả những nghiên cứu này chỉ ra mối liên hệ có thể có giữa hệ vi sinh vật đường ruột và các bệnh ngoài da hỗ trợ cân bằng nội môi ruột-da. Tác dụng của probiotics đối với bệnh vẩy nến đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu bao gồm cả mô hình chuột và đối tượng là người. Trên mô hình chuột bị bệnh vẩy nến do imiquimod, việc uống *L. pentosus* GMNL-77 làm giảm đáng kể mức độ của các cytokine tiền viêm (TNF- α , IL-6, IL-17, IL-22, IL-23) trong da và IL-17 + và IL22 + tế bào T help sản xuất trong lá lách (Chen và cộng sự 2017). Tuy nhiên, cơ chế chính xác của việc ức chế hoạt động của các cytokine tiền viêm vẫn chưa được biết, nhưng người ta cho rằng probiotics có thể điều chỉnh các tế bào T điều hòa (Tregs) thông qua việc giảm các tế bào đuôi gai CD103 + thường trú trong ruột. Một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên khác cho thấy khả năng điều chỉnh tình trạng viêm toàn thân ở những đối tượng mắc bệnh vẩy nến có bổ sung *B. Infantis* 35.624 bằng cách giảm protein phản ứng C trong huyết tương và TNF- α (Groeger et al. 2013). Trong một báo cáo về trường hợp bệnh vẩy nến mụn mủ, việc bổ sung *L. sporogenes* (1 gói, 3 lần/ngày) và biotin (10 mg/ngày) ở một bệnh nhân nữ 47 tuổi (không đáp ứng với methotrexate, steroid và dapsone) cho thấy cải thiện rõ rệt trong vòng 4 tuần, và theo dõi 6 tháng cho thấy bệnh thuyên giảm gần như hoàn toàn (Vijayashankar và Raghunath 2012). Natri butyrate thường được sản xuất bởi các vi khuẩn đường ruột với tác dụng điều chỉnh sự tăng sinh tế bào sừng và TGF- β . Natri butyrat kết hợp với chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (PD153035) đã được chứng minh là gây ra sự biệt hoá trong tế bào sừng ở người cho thấy việc sử dụng natri butyrat như prebiotics trong điều trị bệnh vẩy nến (Leon Carrion et al. 2014).

Mụn trứng cá (Acne)

Mụn trứng cá là một tình trạng da rất phổ biến do nhiễm trùng / tắc nghẽn tuyến bã nhờn dẫn đến hình thành các nốt sần, mụn mủ, cục hoặc comedone trên da. Căn nguyên cơ bản liên quan đến việc tăng sản xuất bã nhờn, tăng sừng hóa nang lông / bong vảy tế bào sừng, mất cân bằng nội tiết tố (androgen) và nhiễm trùng do vi khuẩn *Propionibacterium acnes* (hoặc *Cutibacterium acnes*). Tầm quan trọng của probiotics trong điều trị mụn trứng cá được thể hiện rõ ràng từ nghiên cứu so sánh hiệu quả của probiotics (hỗn hợp của *L. acidophilus*, *L. delbrueckii bulgaricus* và *B. bifidum*) có và không có minocycline (Jung và cộng sự 2013). Sự cải thiện đáng kể đã được quan sát thấy ở các đối tượng nhận probiotics, có thể so sánh với nhóm minocycline; tuy nhiên, kết hợp probiotics + minocycline hiệu quả hơn. Việc dùng sữa lên men làm giàu lactoferrin (200 mg/ngày trong 12 tuần) làm giảm tổng số mụn và mức độ mụn và tình trạng viêm nhiễm cùng với giảm lượng bã nhờn và lipid (Kim et al. 2010). Liệu uống của một dòng probiotics *L. rhamnosus* SP1 (75 mg/ngày trong 12 tuần) đã chứng minh sự cải thiện 30% đối với các tổn thương do mụn trứng cá bằng cách duy trì biểu hiện bình thường của các gen liên quan đến tín hiệu insulin, tức là IGF1 (yếu tố tăng trưởng giống insulin 1) và protein forkhead box O1 (FOXO1) (Fabbrocini et al. 2016). Cần lưu ý rằng nhiều nghiên cứu khác sử dụng probiotics tại chỗ để điều trị mụn trứng cá, điều này không được thảo luận trong chương này.

Lão hóa da (Skin Aging)

Lão hóa da là một hiện tượng tổng thể chịu ảnh hưởng của cả yếu tố nội sinh và ngoại sinh, biểu hiện bằng sự mất độ ẩm, lượng lipid và collagen, sự đàn hồi, đổi màu và hình thành nếp nhăn. Các yếu tố ngoại sinh như tiếp xúc với tia cực tím, lối sống và thói quen ăn uống thúc đẩy nhanh đồng hồ sinh học của quá trình lão hóa. Có rất ít nghiên cứu cho thấy hiệu quả của probiotics trong việc điều chỉnh quá trình lão hóa da; tuy nhiên, bằng chứng bắt nguồn từ các mô hình chuột (Sharma et al. 2016; Sugimoto et al. 2012; Satoh et al. 2015). Probiotics có chứa chủng vi khuẩn sống *B. breve* Yakult (BBY) đã chứng minh tác dụng bảo vệ quang trên da của chuột không có lông, thể hiện rõ bằng việc giảm mức độ hoạt động của enzym elastase và sản xuất IL-1 β do tia cực tím (UV) gây ra (Sugimoto et al. 2012). Các tác dụng tương tự cũng được quan sát thấy khi uống *B. breve* B-3 trong một mô hình lão hoá ánh sáng do chiếu xạ UV ở chuột không có lông với sự ức chế rõ rệt TEWL và dày biểu bì (Satoh et al. 2015). Ảnh hưởng của prebiotics (galactooligosaccharides), probiotics (*B. longum*), hoặc sự kết hợp của cả hai cũng đã được nghiên cứu trên các mô hình lão hoá ánh sáng của chuột do tia cực tím gây ra. Giảm đáng kể TEWL (37,8%, 34,9% và 33,7%), ban đỏ, tăng CD44 (chất điều hòa tăng sinh tế bào sừng), TIMP-1 (chất ức chế mô của metalloproteinase 1) và

biểu hiện mRNA Col1 (collagen loại 1) ở da của những con chuột được điều trị bằng prebiotics, probiotics và sự kết hợp của chúng, tương ứng, được quan sát thấy so với đối chứng (Hong et al. 2015).

Probiotics và vết thương mãn tính

Vết thương ngoài da là những vết thương đối với lớp biểu mô của da. Những vết thương này là do da phá vỡ và có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố dễ mắc phải như bệnh tiểu đường, béo phì, suy mạch ngoại vi và tuổi tác (Mustoe 2004). Một cơ chế phục hồi vết thương được phối hợp nhịp nhàng bao gồm bốn giai đoạn chồng chéo gồm cầm máu, viêm, tăng sinh và sửa chữa mô (Gurtner và cộng sự 2008; Siciliano và Mazzeo 2012). Các vết thương bị giữ lại ở giai đoạn viêm- tăng sinh trong hơn 4 tuần thường trở nên không lành và được xác định là vết thương mãn tính. Số người mắc các vết thương mãn tính đang gia tăng ở mức báo động và là nguyên nhân gây ra gánh nặng kinh tế - xã hội cho cả người bệnh và người chăm sóc sức khỏe. Hầu hết tất cả các vết thương mãn tính đều có 12–20 loài vi sinh vật gây bệnh khác nhau trên mỗi vết thương, chủ yếu là *S. aureus* và *P. aeruginosa* tạo thành màng sinh học vết thương mãn tính (Cowan 2011). Những màng sinh học này có tính chất đa vi khuẩn với các khuẩn lạc được bao bọc trong một chất cao phân tử ngoại bào (EPS). Cùng với việc xem xét lượng vi khuẩn trên vết thương, điều quan trọng là phải biết các chủng mầm bệnh khác nhau hiện diện và liệu những loài này có cùng tồn tại để hiệp lực hoặc cạnh tranh chất dinh dưỡng hay không. Các tế bào vi khuẩn phát triển trong màng sinh học có khả năng kháng thuốc kháng sinh cao nên rất khó làm sạch những vết thương này. Tính bền vững của màng sinh học và vi môi trường vết thương mãn tính là một quá trình rất phức tạp và năng động, một phần góp phần gây ra sự kéo dài trong cơ chế phục hồi vết thương (Scales và Huffnagle 2013).

Việc sử dụng probiotics để chống lại tác động của vi khuẩn gây bệnh trong màng sinh học vết thương là một lĩnh vực mới nổi để điều trị nhiễm trùng vết thương mãn tính và được tóm tắt trong *Bảng 8.2*. Cơ chế mà probiotic hỗ trợ trong quá trình chữa bệnh vẫn chưa rõ ràng nhưng bao gồm các khả năng như cạnh tranh với vi khuẩn màng sinh học gây bệnh để lấy chất dinh dưỡng, sản xuất các hợp chất kháng khuẩn, khôi phục các chất trung gian điều hòa miễn dịch, giảm độ pH của vết thương, và thúc đẩy quá trình tái kết hợp và hình thành collagen (Kadam et al. 2019). Kết hợp với nhau, các probiotics này giúp loại bỏ vi khuẩn gây bệnh và khôi phục hệ vi khuẩn bình thường cho vết thương.

Bảng 8.2 Tác dụng kháng khuẩn của probiotic và lành thương trên da

Tác giả / năm	Vi khuẩn gây bệnh	Loại vi khuẩn	Mô hình	Probiotic	Nhận xét	Tài liệu
Shahan dashti et al. 2015	<i>S. marcescens</i>	Gram (-)	In vitro: • Planktonic • Biofilms	<i>L. plantarum</i> <i>L. acidophilic</i>	Ảnh hưởng của bacteriocin từ các probiotic được thử nghiệm trên <i>S. marcescens</i> dạng phù du và màng sinh học. Bacteriocins hoạt động như một chất đối kháng với mầm bệnh.	Shahandashti et al. 2015
Lopes et al. 2017	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	Gram (+) Gram (-)	In vitro: • Planktonic • Biofilm	<i>P. innocua</i> Several <i>L. sps.</i>	Hầu hết các vi khuẩn <i>Lactobacillus sps.</i> cho thấy hoạt động kháng khuẩn chống lại các mầm bệnh được đề cập. <i>P. innocua</i> có thể phá vỡ màng sinh học	Lopes et al. 2017
Onbas et al. 2018	<i>P. aeruginosa</i>	Gram (+) Gram (-)	In vitro: • Planktonic • Biofilm	<i>L. plantarum</i> F-10	Sự giảm màng sinh học vết thương được quan sát bằng kính hiển vi điện tử. Các yếu tố độc lực của <i>P. aeruginosa</i> kiểm soát theo cảm ứng đại diện cũng bị ức chế. Chiết xuất không có tế bào của chúng cho thấy tác dụng ức chế sự hình thành màng sinh học vết thương	Onbas et al. 2018
Moham medsaed et al. 2015			- In vitro: • Proliferation • Migration assays	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. reuteri</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. fermentum</i>	Các thử nghiệm cao được thực hiện trên một lớp tế bào sừng với các chất phân giải của probiotic. Đã quan sát thấy mức độ gia tăng của gen thụ thể chemokine. <i>L. rhamnosus</i> và <i>L. reuteri</i> tăng tốc tái lập biểu mô của tế bào sừng	Mohammed saeed et al. 2015
Sultana et al. 2013			In vitro: Keratinocytes cell culture	<i>B. longum</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. fermentum</i>	Tế bào sừng được phát triển trên các miếng cấy tế bào và được xử lý bằng các chất phân giải của probiotic. Ngoại trừ <i>L. fermentum</i> , các probiotic khác tăng cường chức năng hàng rào thông qua điều chế các thành phần protein	Sultana et al. 2013
Huseini et al. 2012	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	Gram (-)	In vivo: Burn injury rat model	Kefir gel with <i>L. kefir</i> <i>Leuconostoc</i> , <i>Lactococcus</i> <i>Acetobacter</i> Non-lactose yeast	Vết thương bỏng được tạo trên chuột và vết thương bị nhiễm <i>P. aeruginosa</i> sau 24 giờ. Kefir gel là một phương pháp điều trị hiệu quả cho vết thương bỏng so với điều trị bằng	Huseini et al. 2012

Probiotic Research in Therapeutics- Probiotics and Gut Skin Axis- Inside Out and Outside In

					sulfadiazine bạc (tiêu chuẩn)	
Guéniche et al. 2006			In vivo: Mice model	<i>L. johnsonii</i>	Những con chuột không có lông được chiếu một liều bức xạ UV. Nồng độ IL-10 và mật độ tế bào Langerhans biểu bì được đo. Probiotic đường uống có tác dụng tăng cường điều hòa miễn dịch ở chuột	Guéniche et al. 2006
Oryan et al. 2018			In vivo: Burn injury rat model	<i>S. cerevisiae</i>	Collagen hydrogel được sử dụng khi có và không có <i>S. cerevisiae</i> trên chuột. Điều tra mô bệnh học và cơ sinh học cho thấy việc áp dụng <i>S. cerevisiae</i> với giàn collagen ngăn chặn các phản ứng viêm, làm cho nó trở thành một phương pháp điều trị bỏng hiệu quả hơn	Oryan et al. 2018
Gan et al. 2002	<i>S. aureus</i> (NCTC 6571)	Gram (+)	In vivo: Rat model of infection	<i>L. fermentum</i> RC 14	Mô hình chuột bị nhiễm trùng trong phẫu thuật cấy ghép đã được nghiên cứu với probiotic. Củng cấy chủng <i>L.</i> với <i>S. aureus</i> ức chế sự phát triển của áp xe dưới da. <i>L. fermentum</i> và chất hoạt động bề mặt sinh học tiết ra của nó có hoạt tính chống tụ cầu	Gan et al. 2002
Gudadap panavar et al. 2017			In vivo: Rat model excision wound	<i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i>	<i>L. acidophilus</i> thúc đẩy quá trình chữa lành vết thương và có thể hỗ trợ giả thuyết liên kết giữa ruột và da não	Gudadap panavar et al. 2017
Shu et al. 2013	<i>S. aureus</i> (USA 300)	Gram (+)	In vivo: Mice model	<i>P. acnes</i>	Probiotic ngăn chặn sự phát triển của <i>S. aureus</i>	Shu et al. 2013
Jones et al. 2012			In vivo: Rabbit model	<i>L. fermentum</i>	<i>L. fermentum</i> cải thiện quá trình chữa lành vết thương với quá trình tân mạch tốt hơn, tăng sinh tế bào sừng và giảm viêm do sản xuất NO do probiotic gây ra	Jones et al. 2012
Peral et al. 2009	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. Pneumonia</i> <i>E. faecalis</i>	Gram (+) Gram (-)	Clinical trial N = 8	<i>L. plantarum</i>	Probiotic được bôi tại chỗ cho nam và nữ bị bỏng độ hai và độ ba. Kết quả cho thấy <i>L. plantarum</i> có thể hoạt động như một phương pháp điều trị thay thế cho bạc sulfadiazine (tiêu chuẩn)	Peral et al. 2009
Valdez et al. 2013	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	Gram (+) Gram (-)	Clinical trial N = 20	<i>L. plantarum</i>	Điều trị bằng probiotic cho thấy sự gia tăng gấp đôi trong việc chữa	Valdez et al. 2013

	E. cloacae K. pneumonia E. faecalis				lành vết thương và giảm tải lượng vi khuẩn	
--	---	--	--	--	--	--

Các loài *Lactobacillus* đã được chứng minh là có tác dụng hữu ích trong việc điều trị nhiễm trùng vết thương mãn tính. Một số thử nghiệm in vitro đã chứng minh khả năng bám dính tốt hơn của *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* và *L. paracasei* với keratin của con người, điều này làm suy yếu sự bám dính của vi khuẩn gây bệnh vào vết thương. Chất nổi của vi khuẩn axit lactic đã được kiểm tra hoạt tính kháng khuẩn. Những vi khuẩn này không chỉ làm giảm độ pH của môi trường nuôi cấy mà còn tạo ra các chất gọi là bacteriocin có tác dụng kháng khuẩn chống lại vi khuẩn gây bệnh (Sikorska và Smoragiewicz 2013). Các loài *Lactobacillus* thường được nhân giống và phát triển trong môi trường thạch Wilkins-Chalgren trong điều kiện yếm khí ở 37°C. Mật độ được xác định bằng phương pháp đo quang phổ, và 10^8 CFU/mL vi khuẩn thường được nuôi cấy để nghiên cứu ảnh hưởng của probiotics lên vết thương ngoài da trong 20 ngày (Sultana và cộng sự 2013). Tiếp theo là ly tâm, rửa bằng dung dịch muối đệm phosphat (PBS), ly giải, và cô đặc trong môi trường nuôi cấy tế bào. Cần thực hiện bước lọc cuối cùng để loại bỏ các mảnh vụn vi khuẩn hoặc toàn bộ vi khuẩn. Liều lượng vi khuẩn này đã được chứng minh là có thể cải thiện chức năng hàng rào kết nối và thúc đẩy sự di chuyển của tế bào sừng trong các thử nghiệm chữa lành vết thương do cào gãi (Sultana et al. 2013).

Serratia marcescens là một loại vi khuẩn cơ hội gram âm được tìm thấy trong nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm trùng bệnh viện. Việc gia tăng đề kháng với các kháng sinh phổ rộng đã khiến các nhà nghiên cứu khám phá ra probiotics để điều trị các bệnh nhiễm trùng này. Các nghiên cứu trước đây cho thấy vi khuẩn gram dương nhạy cảm hơn với probiotics do không có màng bên ngoài. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chất giống bacteriocin (BLS) từ chiết xuất không tế bào của *L. plantarum* và *L. acidophilus* cho thấy tác dụng ức chế vượt trội đối với *S. marcescens*, cho thấy tính thấm màng ngoài của BLS ở vi khuẩn gram (-) (Vahedi Shahandashti và cộng sự 2016). Vi khuẩn sử dụng một tương tác tế bào phức tạp được gọi là cảm ứng đại diện (QS) để hình thành và mở rộng màng sinh học vết thương, điều này khiến cho việc loại bỏ ở dạng màng sinh học có tổ chức trở nên khó khăn hơn ở dạng phù du. Sự phá hủy màng sinh học trong nghiên cứu cho thấy hoạt động ức chế QS của một số chủng vi khuẩn axit lactic.

Propioniferax innocua cho thấy sự phá hủy đáng kể màng sinh học vết thương đã định hình sẵn bao gồm *E. coli*, *Propionibacterium aeruginosa* và *S. aureus* (Lopes et al. 2017). *L. plantarum* cũng được chứng minh là có hiệu quả như một probiotics chống màng sinh học chống lại *P. aeruginosa*, *S. aureus* kháng methicillin và một số chủng có nguồn gốc từ bệnh viện (Onbas et al. 2019). Cùng với sự phá hủy màng sinh học, một

số chủng vi khuẩn axit lactic như *L. rhamnosus* hoạt động như một probiotics bảo vệ cạnh tranh với *S. aureus* về vị trí liên kết không thể tách rời của tế bào sừng. Điều này tạo ra sự tái lập biểu mô vết thương tốt hơn bằng cách thúc đẩy sự tăng sinh và di chuyển của tế bào sừng. Phân tích microarray của các thử nghiệm cào gãi cho thấy sự gia tăng gen cho chemokine CXCL2 và thụ thể của nó. Do đó, việc tăng tốc biểu mô hoá của tế bào sừng có thể là do sự di chuyển do chemokine gây ra (Mohammedsaeed et al. 2015). Ngoài ra, các chất phân giải từ *B. longum* và *L. rhamnosus* GG đã tăng cường sự hình thành hàng rào chặt tương quan với mức độ tăng cao của các protein kết nối chặt claudin 1, Occludin và ZO-1 (Sultana et al. 2013).

Phương pháp phổ biến nhất để kiểm tra hiệu quả của probiotics in vivo là sử dụng tại chỗ đồng thời với nhiễm trùng. Phân tích in vivo cho thấy các chất chiết xuất từ probiotic như kefir gel trên chuột đã cải thiện quá trình tái lập biểu mô, hình thành mạch và hình thành collagen, dẫn đến việc đóng và chữa lành vết thương nhanh hơn (Huseini et al. 2012). Kefir là sản phẩm lên men của sữa có chứa *L. kefir*; các loài thuộc các chi *Leuconostoc*, *Lactococcus* và *Acetobacter*; cũng như một số nấm men lên men không lactose (Gibson 2006). Probiotics đã được chứng minh là có tác dụng điều hòa miễn dịch đối với những con chuột mà probiotics được sử dụng bằng đường uống có thể điều chỉnh tế bào Langerhans và mức IL-10 để phản ứng với tổn thương do tia UV gây ra (Guéniche et al. 2006). Probiotics nấm men *Saccharomyces cerevisiae* đã được thử nghiệm trên vết thương bỏng ở chuột có và không có collagen hydrogel. Kết quả với collagen hydrogel cho thấy hình thái chữa lành vết thương tăng cường với hàm lượng collagen cao hơn vì collagen hydrogel giúp giữ ẩm cho nấm men (Oryan và cộng sự 2018). Vi khuẩn *S. aureus* được tìm thấy trong hầu hết các vết thương và là nguyên nhân phổ biến của nhiễm trùng vết mổ. Một số nghiên cứu đã xác định *L. fermentum* như một chất chống tụ cầu. Cả vi khuẩn axit lactic và chất nối không có tế bào của nó đều ức chế sự lây nhiễm tụ cầu trên mô hình chuột bị nhiễm trùng cấy ghép phẫu thuật (Gan và cộng sự 2002). Tương tự, *L. acidophilus* cho thấy việc đóng vết thương được cải thiện đáng kể trên ba mô hình vết thương khác nhau ở chuột Wistar đực (Gudadappanavar et al. 2017).

Nhiễm trùng da tập trung nhiều vi khuẩn đa kháng thuốc, đặc biệt là *S. aureus*, vi khuẩn này kháng một số loại kháng sinh như meticiillin, oxacillin và nafcillin. Điều này làm cho việc quản lý và điều trị nhiễm trùng trở nên khó khăn (Sikorska và Smoragiewicz 2013). Một số nghiên cứu cho thấy tác dụng đối kháng của các loài *Lactobacillus* đối với *S. aureus*. Probiotics ức chế sự phát triển của mầm bệnh bằng cách cạnh tranh các chất dinh dưỡng hoặc các vị trí gắn kết. *L. reuteri* và *L. rhamnosus* cho thấy giảm tế bào sừng chết khi dùng cho nhiễm trùng *S. aureus* (Charlier et al. 2009). Việc sản xuất bacteriocin do probiotics tạo ra cũng liên quan đến tác dụng đối kháng với vi khuẩn đa kháng thuốc (Voravuthikunchai và cộng sự 2006). Một số loài vi khuẩn như

Lactobacillus paracasei làm giảm sự gắn kết và bám dính của vi khuẩn đa kháng thuốc, do đó thể hiện hoạt tính kháng khuẩn. Một nghiên cứu như vậy đã chỉ ra rằng một chủng *L. paracasei* đã tạo ra một loại bacteriocin paracasein A có hoạt tính kháng khuẩn chống lại 32 chủng vi khuẩn gây bệnh bao gồm cả một số sinh vật đa kháng thuốc (Bendjeddou et al. 2012).

Propionibacterium acnes là vi khuẩn hội sinh chiếm hơn một nửa hệ vi sinh vật trên da người. Những con chuột bị thương được điều trị tại chỗ với *P. acnes* và glycerol cho thấy mức độ *S. aureus* gây bệnh giảm (Shu và cộng sự 2013). Cơ chế hoạt động được giả thuyết là sự lên men của glycerol thành axit propionic. Độ pH thấp do sản xuất axit propionic được biết là có thể ức chế các chủng *S. aureus* khác nhau. Nitric oxide (NO) là một phân tử tín hiệu hoạt động như một chất hóa trị để kích thích sản xuất các cytokine như IL-1 và tuyển mộ các bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính trong giai đoạn chữa lành vết thương. Trong một nghiên cứu, *L. fermentum* cố định trong các hạt alginate được đặt ở giữa hai lớp Tegaderm™ với glucose (Jones và cộng sự 2012). Quá trình lên men glucose tạo ra nitrat cộng với proton tạo thành NO ở thể khí. Miếng dán này được áp dụng cho các vết thương toàn bộ da trên thỏ đực trắng. Phân tích mô bệnh học cho thấy việc chữa lành vết thương được cải thiện với quá trình sinh mạch tốt hơn, tăng sinh tế bào sừng và giảm viêm do sản xuất NO do probiotics gây ra (Jones và cộng sự 2012). Việc đánh giá các mô hình in vivo để phát triển các chiến lược liên quan đến điều trị bằng probiotics đang được khuyến khích. Tuy nhiên, kiểu hình màng sinh học trong mô hình chuột được hình thành trong ống nghiệm và sau đó được áp dụng cho vết thương có thể làm thay đổi phản ứng của vật chủ. Nghiên cứu hiện tại thiếu các mô hình in vivo với sự hình thành màng sinh học có thể phản ánh vết thương ở người và hệ vi sinh vật. Rõ ràng, cần phải làm nhiều việc hơn trong việc tối ưu hóa các chiến lược điều trị có thể được áp dụng cho các liệu pháp điều trị vết thương mãn tính.

Trong khi các nghiên cứu về mô hình động vật có sử dụng chế phẩm sinh học còn khoảng trống, một số thử nghiệm lâm sàng đầy hứa hẹn đã được thực hiện (Watters và cộng sự 2015). Trong một nghiên cứu, tám nam giới và nữ giới bị bỏng độ hai và độ ba được điều trị bằng cách bôi *L. plantarum* (Peral et al. 2009). Mục đích của nghiên cứu này là để đánh giá hiệu quả của vi khuẩn sản xuất axit lactic so với điều trị tiêu chuẩn vết thương bằng chất diệt vi sinh vật như bạc sulfadiazine. Trong một nhóm, probiotics được bôi trực tiếp lên vết thương trong 10 ngày, và nhóm còn lại được sát trùng hàng ngày bằng 0,5% chlorhexidine và điều trị bằng kem sulfadiazine bạc. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ lành vết thương và tải lượng vi khuẩn ở cả hai nhóm. Nghiên cứu này chứng minh việc sử dụng *L. plantarum* thay thế cho việc điều trị bằng sulfadiazine bạc. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi Valdez et al. nhằm mục đích nghiên cứu việc sử dụng *L. plantarum* để điều trị loét bàn chân do tiểu đường. Hai mươi bệnh nhân được sử dụng *L. plantarum* tại chỗ và 10 bệnh nhân trong nhóm chứng được điều trị

cắt lọc tiêu chuẩn trong 30 ngày, tiếp theo là đánh giá sau điều trị sau 20 ngày (Peral et al. 2009). Các nhà nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ chữa lành vết thương và giảm tải vi khuẩn tăng gấp hai lần. Trong một nghiên cứu khác, các vết loét mãn tính ở chân của 34 bệnh nhân cho thấy 43% cải thiện việc chữa lành vết thương ở bệnh nhân tiểu đường và 50% ở bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường trong 30 ngày (Peral et al. 2010). Đối với thí nghiệm này, toàn bộ mẫu cấy *L. plantarum* ATCC 10241 được nuôi trong môi trường MRS ở 37°C. Gạc có chứa vi khuẩn được áp dụng trên vết thương đã được làm sạch mỗi ngày trong 10 ngày. Liều khác nhau, từ 10^6 đến 10^7 CFU thường được sử dụng trên các vết thương trên da trên mỗi gam mô và đã cho thấy có hiệu quả trong việc chữa lành vết thương trên da. Sau khi thoa dịch phân giải vi khuẩn hàng ngày lên vết thương ngoài da trong 10 ngày, diện tích vết thương giảm được quan sát thấy cho đến ngày 30.

Bên cạnh đó, nghiên cứu hệ vi sinh vật đường ruột đã tạo ra một bước nhảy vọt ngoài việc bổ sung probiotic-prebiotic trong việc điều trị các bệnh đường tiêu hóa bằng cách đưa vào hệ vi sinh vật trong phân (cấy phân) liệu pháp trong đó phân từ những người hiến tặng khỏe mạnh được cấy ghép cho những người nhận bị ảnh hưởng (Allegretti et al. 2019). Như đã thảo luận trong phần này, một số nghiên cứu trong ống nghiệm và một số nghiên cứu in vivo đã chỉ ra rằng probiotics là một phương pháp điều trị hiệu quả chống lại các mầm bệnh. Để khám phá những nghiên cứu này, điều quan trọng là phải đánh giá thêm dữ liệu lâm sàng và đại diện chính xác cho các mô hình in vivo. Việc sử dụng các phương pháp trị liệu không theo quy luật như vậy hứa hẹn là một chế độ điều trị tiềm năng.

Kết luận

Để hiểu rõ hơn về hiện tượng cảm ứng đại diện trong hệ vi sinh vật đường ruột, các tương tác giữa hệ vi sinh vật trong ruột và tác động của chúng đối với các quá trình sinh lý và tế bào vật chủ sẽ đòi hỏi những nghiên cứu sâu rộng hơn, điều này cuối cùng sẽ cho phép chúng ta khai thác những tác động có lợi từ trong-ra ngoài của trục ruột-da. Công dụng của probiotic và prebiotics trong việc điều chỉnh hệ vi sinh vật đường ruột và da hiện đang bị hạn chế do thiếu kiến thức về lợi ích của hệ vi sinh vật đường ruột và vai trò chính xác của những chất kết hợp này trong sinh lý cơ thể. Nghiên cứu hệ vi sinh vật đường ruột đã tạo ra bước nhảy vọt trong việc bổ sung probiotic-prebiotic trong điều trị các bệnh đường tiêu hóa bằng cách giới thiệu liệu pháp vi sinh vật trong phân. Ý tưởng này nghe có vẻ đầy hứa hẹn đối với các bệnh liên quan đến da, hãy theo dõi cơ chế của trục ruột-da. Mặc dù có một số nghiên cứu tiền lâm sàng và tiền lâm sàng sử dụng probiotic như một chất kháng khuẩn, do đó tăng cường khả năng chữa

lành vết thương trên da. Tuy nhiên, cần có các nghiên cứu trong tương lai theo hướng này để nâng cao hiểu biết về mối quan hệ giữa probiotic và trục ruột-da.

Tài liệu tham khảo

- Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M (2019) The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet Lond Engl* 394(10196):420–431
- AOBiome (n.d.) Therapeutics reports positive efficacy results from Phase 2b clinical trial of ammonia oxidizing bacteria (AOB) for the treatment of acne vulgaris [Internet]. AOBiome. [cited 2019 Oct 20]. <https://www.aobiome.com/pressreleases/aobiome-therapeutics-reportspositive-efficacy-results-from-phase-2b-clinical-trial-of-ammonia-oxidizing-bacteria-aob-forthe-treatment-of-acne-vulgaris/>
- Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan T-J et al (2012) Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 338 (6103):120–123
- Baquero F, Nombela C (2012) The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect* 18(s4):2–4
- Belkaid Y, Hand TW (2014) Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157 (1):121–141
- Bendjeddou K, Fons M, Strocker P, Sadoun D (2012) Characterization and purification of a bacteriocin from *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* BMK2005, an intestinal isolate active against multidrug-resistant pathogens. *World J Microbiol Biotechnol* 28(4):1543–1552
- Berg RD (1996) The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 4(11):430–435
- Berne B, Tammela M, Färm G, Inerot A, Lindberg M (2008) Can the reporting of adverse skin reactions to cosmetics be improved? A prospective clinical study using a structured protocol. *Contact Dermatitis* 58(4):223–227
- Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD (2017) The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 177(5):1272–1278
- Brandwein M, Steinberg D, Meshner S (2016) Microbial biofilms and the human skin microbiome. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2:3
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(38):16050–16055
- Bunker JJ, Flynn TM, Koval JC, Shaw DG, Meisel M, McDonald BD et al (2015) Innate and adaptive humoral responses coat distinct commensal bacteria with immunoglobulin A. *Immunity* 43(3):541–553
- Chapat L, Chemin K, Dubois B, Bourdet-Sicard R, Kaiserlian D (2004) *Lactobacillus casei* reduces CD8+ T cell-mediated skin inflammation. *Eur J Immunol* 34(9):2520–2528

- Charlier C, Cretenet M, Even S, Le Loir Y (2009) Interactions between *Staphylococcus aureus* and lactic acid bacteria: an old story with new perspectives. *Int J Food Microbiol* 131(1):30–39
- Chen Y-H, Wu C-S, Chao Y-H, Lin C-C, Tsai H-Y, Li Y-R et al (2017) *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *J Food Drug Anal* 25(3):559–566
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG (2014) Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol* 28(8):1221–1238
- Cowan T (2011) Biofilms and their management: from concept to clinical reality. *J Wound Care* 20(5):220, 222–6
- Dhakan DB, Maji A, Sharma AK, Saxena R, Pulikkan J, Grace T et al (2019) The unique composition of Indian gut microbiome, gene catalogue, and associated fecal metabolome deciphered using multi-omics approaches. *GigaScience* 8(3):giz004
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et al (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(26):11971–11975
- Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E (2016) Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes* 7(5):625–630
- Fu Y, Lee C-H, Chi C-C (2018) Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 154(12):1417–1423
- Fung TC, Bessman NJ, Hepworth MR, Kumar N, Shibata N, Kobuley D et al (2016) Lymphoid tissue-resident commensal bacteria promote members of the IL-10 cytokine family to establish mutualism. *Immunity* 44(3):634–646
- Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C et al (2009) The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 31(4):677–689 Galdeano CM, Perdígón G (2006) The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin Vaccine Immunol* 13(2):219–226
- Gan BS, Kim J, Reid G, Cadieux P, Howard JC (2002) *Lactobacillus fermentum* RC-14 inhibits *Staphylococcus aureus* infection of surgical implants in rats. *J Infect Dis* 185(9):1369–1372
- Gibson GR (2006) Food science and technology bulletin: Fu. IFIS Publishing, Wokingham, 116 p
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al (2017) Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(8):491–502
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC et al (2009) Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324(5931):1190–1192

- Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B et al (2013) *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes* 4 (4):325–339
- Gudadappanavar AM, Hombal PR, Timashetti SS, Javali SB (2017) Influence of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus plantarum* on wound healing in male Wistar rats—an experimental study. *Int J Appl Basic Med Res* 7(4):233–238
- Guéniche A, Benyacoub J, Buetler TM, Smola H, Blum S (2006) Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol* 16(5):511–517
- Guéniche A, Cathelineau A-C, Bastien P, Esdaile J, Martin R, Queille Roussel C et al (2008) *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22(8):1014–1015
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT (2008) Wound repair and regeneration. *Nature* 453(7193):314–321
- Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Ludec J-B, Dif F, Nancey S, Kaiserlian D (2009) Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One* 4(3): e4903
- Hampe J, Shaw SH, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S et al (1999) Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 65(6):1647–1655
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al (2014) Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11(8):506–514
- Hong K-B, Jeong M, Han KS, Hwan Kim J, Park Y, Suh HJ (2015) Photoprotective effects of galacto-oligosaccharide and/or *Bifidobacterium longum* supplementation against skin damage induced by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Int J Food Sci Nutr* 66(8):923–930
- Huseini HF, Rahimzadeh G, Fazeli MR, Mehrazma M, Salehi M (2012) Evaluation of wound healing activities of kefir products. *Burns* 38(5):719–723
- Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S (2000) Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 30(11):1605–1610
- Janeway CA (1992) The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 13(1):11–16
- Jones M, Ganopolsky JG, Labbé A, Gilardino M, Wahl C, Martoni C et al (2012) Novel nitric oxide producing probiotic wound healing patch: preparation and in vivo analysis in a New Zealand white rabbit model of ischaemic and infected wounds. *Int Wound J* 9(3):330–343
- Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J (2013) Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J Cutan Med Surg* 17 (2):114–122

- Kadam S, Shai S, Shahane A, Kaushik KS (2019) Recent advances in non-conventional antimicrobial approaches for chronic wound biofilms: have we found the “Chink in the Armor”? *Biomedicine* 7(2):35
- Kano M, Masuoka N, Kaga C, Sugimoto S, Iizuka R, Manabe K et al (2013) Consecutive intake of fermented milk containing *Bifidobacterium breve* strain Yakult and galacto-oligosaccharides benefits skin condition in healthy adult women. *Biosci Microbiota Food Health* 32(1):33–39
- Kim J, Ko Y, Park Y-K, Kim N-I, Ha W-K, Cho Y (2010) Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition* 26(9):902–909
- Kimoto-Nira H, Aoki R, Sasaki K, Suzuki C, Mizumachi K (2012) Oral intake of heat-killed cells of *Lactococcus lactis* strain H61 promotes skin health in women. *J Nutr Sci* 1:e18
- Lee DE, Huh C-S, Ra J, Choi I-D, Jeong J-W, Kim S-H et al (2015) Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol* 25(12):2160–2168
- Leon Carrion S, Sutter CH, Sutter TR (2014) Combined treatment with sodium butyrate and PD153035 enhances keratinocyte differentiation. *Exp Dermatol* 23(3):211–214
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C (2017) NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2:17023
- Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavoria FK (2017) Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm in vitro assays. *J Appl Microbiol* 122(2):450–461
- Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ (2019) The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Front Physiol* 10:428
- Mohammedsaeed W, Cruickshank S, McBain AJ, O’Neill CA (2015) *Lactobacillus rhamnosus* GG lysate increases re-epithelialization of keratinocyte scratch assays by promoting migration. *Sci Rep* 5:16147
- Mustoe T (2004) Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg* 187(5A):65S–70S
- Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW et al (2018) First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* 03:3(9)
- Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E et al (2018) Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 154(1):37–43
- O’Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R (2016) The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *BioEssays* 38(11):1167–1176

- Onbas T, Osmanagaoglu O, Kiran F (2019) Potential properties of *Lactobacillus plantarum* F-10 as a bio-control strategy for wound infections. *Probiotics Antimicrob Proteins* 11(4):1110–1123
- Oryan A, Jalili M, Kamali A, Nikahval B (2018) The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: an in vivo evaluation. *Burns* 44(7):1775–1786
- Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica G-S (2015) Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(2):232–242
- Peral MC, Martinez MAH, Valdez JC (2009) Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int Wound J* 6(1):73–81
- Peral MC, Rachid MM, Gobbato NM, Huaman Martinez MA, Valdez JC (2010) Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with *Lactobacillus plantarum*. *Clin Microbiol Infect* 16(3):281–286
- Pessi T, Sütas Y, Hurme M, Isolauri E (2000) Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin Exp Allergy* 30(12):1804–1808
- Prescott SL, Larcombe D-L, Logan AC, West C, Burks W, Caraballo L et al (2017) The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming. *World Allergy Organ J* 10(1):29
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464(7285):59–65
- Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E (2002) Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 109(1):119–121
- Raveh-Sadka T, Thomas BC, Singh A, Firek B, Brooks B, Castelle CJ et al (2015) Gut bacteria are rarely shared by co-hospitalized premature infants, regardless of necrotizing enterocolitis development. *elife* 3:4
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH et al (2003) Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 111(2):389–395
- Said HM, Nexø E (2018) Gastrointestinal handling of water-soluble vitamins. *Compr Physiol* 8(4):1291–1311
- Saito Y, Mihara T, Maruyama K, Saito J, Ikeda M, Tomonaga A et al (2017) Effects of intake of *Lactobacillus casei* subsp. *casei* 327 on skin conditions: a randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study in women. *Biosci Microbiota Food Health* 36(3):111–120
- Satoh T, Murata M, Iwabuchi N, Odamaki T, Wakabayashi H, Yamauchi K et al (2015) Effect of *Bifidobacterium breve* B-3 on skin photoaging induced by chronic UV irradiation in mice. *Benef Microbes* 6(4):497–504

- Savage DC (1977) Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 31 (1):107–133
- Scales BS, Huffnagle GB (2013) The microbiome in wound repair and tissue fibrosis. *J Pathol* 229 (2):323–331
- Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM et al (2015) Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 67(1):128–139
- Schrezenmeir J, de Vrese M (2001) Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 73(2):361s–364s
- Sender R, Fuchs S, Milo R (2016) Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 14(8):e1002533
- Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, Lagier J-C (2018) Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Hum Microbiome J* 7–8:1–9
- Shah MM, Saio M, Yamashita H, Tanaka H, Takami T, Ezaki T et al (2012) *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells and suppresses allergic contact dermatitis. *Biol Pharm Bull* 35(4):612–616
- Sharma D, Kober M-M, Bowe WP (2016) Anti-aging effects of probiotics. *J Drugs Dermatol* 15 (1):9–12
- Shu M, Wang Y, Yu J, Kuo S, Coda A, Jiang Y et al (2013) Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 8(2):e55380
- Siciliano RA, Mazzeo MF (2012) Molecular mechanisms of probiotic action: a proteomic perspective. *Curr Opin Microbiol* 15(3):390–396
- Sikorska H, Smoragiewicz W (2013) Role of probiotics in the prevention and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents* 42(6):475–481
- Sonnenberg GF, Monticelli LA, Alenghat T, Fung TC, Hutnick NA, Kunisawa J et al (2012) Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria. *Science* 336(6086):1321–1325
- Strandwitz P (2018) Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 1693 (Pt B):128–133
- Sugimoto S, Ishii Y, Izawa N, Masuoka N, Kano M, Sone T et al (2012) Photoprotective effects of *Bifidobacterium breve* supplementation against skin damage induced by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 28(6):312–319
- Sultana R, McBain AJ, O'Neill CA (2013) Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* lysates. *Appl Environ Microbiol* 79(16):4887–4894

- Tan TG, Sefik E, Geva-Zatorsky N, Kua L, Naskar D, Teng F et al (2016) Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(50):E8141–E8150
- Tsai Y-T, Cheng P-C, Liao J-W, Pan T-M (2010) Effect of the administration of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 on Peyer's patch-mediated mucosal immunity. *Int Immunopharmacol* 10(7):791–798
- Vahedi Shahandashti R, Kasra Kermanshahi R, Ghadam P (2016) The inhibitory effect of bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 and *Lactobacillus plantarum* ATCC 8014 on planktonic cells and biofilms of *Serratia marcescens*. *Turk J Med Sci* 46(4):1188–1196
- Vijayashankar M, Raghunath N (2012) Pustular psoriasis responding to probiotics—a new insight. *Our Dermatol Online* 3(4):326–329
- Voravuthikunchai SP, Bilasoi S, Supamala O (2006) Antagonistic activity against pathogenic bacteria by human vaginal lactobacilli. *Anaerobe* 12(5–6):221–226
- Warshaw EM, Buchholz HJ, Belsito DV, Maibach HI, Fowler JF, Rietschel RL et al (2009) Allergic patch test reactions associated with cosmetics: retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001-2004. *J Am Acad Dermatol* 60 (1):23–38
- Watanabe J, Sasajima N, Aramaki A, Sonoyama K (2008) Consumption of fructo-oligosaccharide reduces 2,4-dinitrofluorobenzene-induced contact hypersensitivity in mice. *Br J Nutr* 100 (2):339–346
- Watters C, Yuan TT, Rumbaugh KP (2015) Beneficial and deleterious bacterial–host interactions in chronic wound pathophysiology [Internet]. University of Texas at Austin, Austin. <https://apps.dtic.mil/docs/citations/AD1023945>
- Weise C, Zhu Y, Ernst D, Kühl AA, Worm M (2011) Oral administration of *Escherichia coli* Nissle 1917 prevents allergen-induced dermatitis in mice. *Exp Dermatol* 20(10):805–809
- Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL et al (2019) Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 11(490):eaat8329
- Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al (2012) Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486(7402):222–227
- Zhong H, Penders J, Shi Z, Ren H, Cai K, Fang C et al (2019) Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. *Microbiome* 7(1):2

BS. Trương Tấn Minh Vũ